

総説

ウイルス性炎症における上気道粘膜の役割と免疫応答

氷見 徹夫

札幌医科大学医学部耳鼻咽喉科学講座

Immune responses and the role of nasal epithelium in upper airway viral inflammation.

Tetsuo HIMI, MD

Department of Otolaryngology, Sapporo Medical University, School of Medicine

ABSTRACT

The epithelium plays a crucial role as an interface of adaptive responses and innate responses to prevent invasion of inhaled environmental pathogens. This paper summarizes the recent progress in our understanding of the regulation of defense mechanisms in the upper airway epithelium under normal and viral-infected conditions. Among respiratory viruses, respiratory syncytial virus (RSV) is the major infectious agent that causes serious respiratory tract inflammation in infants. RSV upregulates a receptor for *Streptococcus pneumoniae*. In our study, we found that clarithromycin and fosfomycin significantly suppressed RSV-induced adhesion of *S. pneumoniae* in the airway epithelium. Moreover, these macrolide antibiotics are known to exert immunomodulatory activity by reducing pro-inflammatory cytokine and interferon production. Meanwhile, we found that biological products such as curcumin and humulone have protective effects against RSV and prevent the disruption of the epithelial barrier by viral infections in human nasal mucosa. Therefore, they are useful for both the prevention and treatment of respiratory viral infections.

(Accepted November 9, 2016)

Key words: respiratory virus, epithelial cell, innate immunity, defense mechanism

1 上気道炎症の病態をどう解析するか？

われわれは以前より口腔咽頭や鼻腔・鼻咽腔の防御機構の解析とともに粘膜上皮をターゲットとした研究を展開してきた。その成果はアレルギーや感染症そして小児に特異的な疾患まで幅広い分野にわたっている¹⁾。そのすべてをこの紙面で紹介することができないため、ここでは他科領域にも関連の深い上気道炎症について、この10年余りの本学での成果を中心に概説することとした。

気道炎症の中でもウイルス感染症は罹患臓器や症状もさまざまである。この多様性を成立させている要因はウイルスの種特異性と細胞指向性（トロピズム）である。どの生物種、どの細胞や組織に親和性を持つかにより病態の特徴が形成される。また、治療戦略を模索するにはウイルスと標的細胞の初期反応、臓器・細胞指向性、ウイルス侵入・複製・出芽のメカニズム、自然免疫応答、獲得免疫応答など様々な局面を解明することが必要である。

2 ウイルス感染の自然免疫応答・獲得免疫応答

2・1 気道上皮における自然免疫応答

呼吸器ウイルスの侵入に対する自然免疫と獲得免疫の起動に必要な現象は感染後から経時的に行われる (Fig. 1)。細胞外パターン認識受容体である Toll 様受容体 (Toll-like receptors; TLRs) は細胞膜上またはエンドソーム膜上に存在し、主に TLR3, 7, 9 はウイルス受容体として機能している。一方、2004 年ウイルス細胞内受容体として Retinoic acid inducible gene I (RIG-I) が初めて同定され、相同性を示す二つの分子 Melanoma differentiation-associated gene 5 (MDA5) と Laboratory of genetics and physiology 2 (LGP2) とともに RIG-like Receptor (RLR) ファミリーに分類されウイルスに対する自然免疫に関与している。

バリア機能から見ると、ヒト鼻粘膜上皮細胞はタイト結合やアドヘレンス結合、デスモゾームといった細胞間接着装置により厳重に極性が制御されており^{2, 3)}、病原体の侵入を防ぐバリア機能により自然免疫の一端を

担っている (Fig. 2). TLR3 はウイルス由来の ds RNA および人工合成物である Poly (I:C) を認識する. ヒト鼻粘膜上皮細胞に対して各 TLR 特異的リガンドを処置したところ, TLR3 リガンド Poly (I:C) 処置したときのみタイト結合分子 JAM-A 発現低下が認められた. このように, ヒト鼻粘膜上皮ではウイルス感染の炎症惹起, 上皮バリア機能の低下の要因として TLR3 を介した作用があると考えられる⁴⁾.

また, 鼻粘膜上皮での粘膜バリア機能はシグナル・転写因子により調節され^{5, 6, 7)}, 炎症により産生されるサイトカインにてバリア機能は変化する. しかし, 他部位の上皮と比較すると鼻粘膜上皮のバリア機構は炎症促進物質に対して比較的安定しており, バリア機能

の低下も一過性で早い回復力を持つと考えられた^{8, 9)}.

2・2 獲得免疫応答の誘導

気道粘膜上皮内および上皮下の樹状細胞は T 細胞の増殖や活性化を誘導し, 気道ウイルス感染での獲得免疫起動に重要である^{10, 11)} (Fig. 3). この樹状細胞は気道の所属リンパ節へと遊走し副刺激分子とともに抗原を T 細胞に提示する. また, 気道上皮細胞は各種ケモカインを産生し気道粘膜への機能性 T 細胞を遊走させる.

3 鼻粘膜上皮での呼吸器ウイルスの感染様式

3・1 ウイルスの細胞への吸着と侵入

呼吸器, 消化管, 生殖器などの表面を覆う粘膜上皮は多くのウイルスの体内への侵入ポイントである. 上気道粘膜では気道腔側からウイルスは侵入することがほとんどであるため, ウイルス受容体も頂端側 (apical) に分布することが多い. 上皮細胞は細胞極性を持ち, 頂端面から基底面にかけて細胞間接着装置が並んでおり, 細胞極性を形成し維持している. この細胞極性を決定づける重要な構造がタイト結合であり, 細胞の頂端側と基底側 (basolateral) との境界を形成している.

この細胞に極性が存在することは, さまざまな上皮の機能に関連している. たとえば, 腸管上皮では食物分子の吸収のために頂端側 (apical) から体内組織方向である基底側 (basolateral) の方向に分子移動を行わなくてはならない. 同様に, ウイルスの侵入・出芽方向の決定には細胞の極性が大きくかかわっている. ウイ

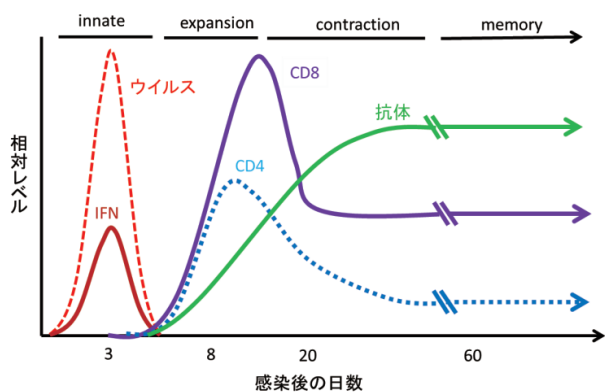


Figure 1. ウイルス感染での自然免疫と獲得免疫の経時的変化 (参考文献 1 より引用)

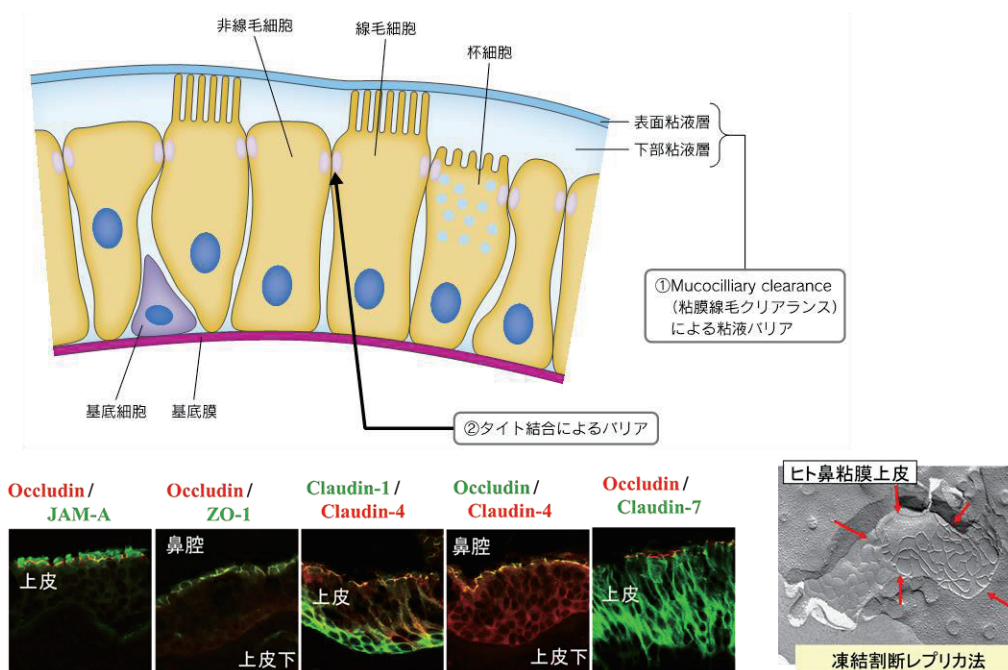


Figure 2. ヒト鼻粘膜上皮での防御機構.

機械的バリア機能として粘液バリアとタイト結合タンパクがある.

図下: 鼻粘膜上皮での各種タイト結合タンパクの分布と凍結断面レプリカ法によるタイト結合ストランド (参考文献 1 より引用).

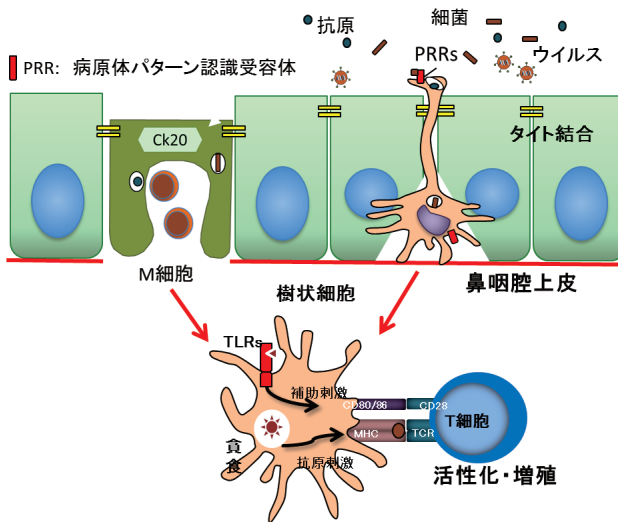


Figure 3. 上気道での獲得免疫や炎症反応の誘導には上皮内樹状細胞と上皮下樹状細胞が重要。特に、鼻咽腔の粘膜関連リンパ組織は樹状細胞とともにM細胞を介して外界の監視を行っている。(参考文献1より引用)。

ルスの侵入・出芽についての研究をわれわれは正常初代培養上皮細胞を用いて検討している。細胞株では細胞極性が正常細胞とは異なる場合があるため、生体内で起こるウイルスの侵入・出芽を正確に再現していない可能性がある。

3・2 呼吸器ウイルスの細胞指向性と侵入・出芽方向

侵入・出芽方向はウイルスの種類によって異なる。たとえば、インフルエンザウイルス、ライノウイルス、コロナウイルスでは頂端側から侵入するのに対し、水疱性口内炎ウイルスは基底側からも侵入する。

一方、出芽方向は細胞傷害性などの要素があるため一概に論ずることは難しいが、インフルエンザウイルスやライノウイルスは基底膜方向 (basolateral) には出芽せず、このためウイルス血症にはならない。アデノウイルスは頂端側から侵入し、側方に排出され隣接する細胞に側方から侵入する。また、細胞傷害性の強いウイルスでは、細胞の破壊と共に細胞内で増殖したウイルスが大量に放出される。

インフルエンザウイルスやライノウイルスの感染様式は比較的良好に研究されているが、正常のヒト鼻粘膜上皮を用いた解析は少なく、また、乳幼児で重要なRSウイルス (respiratory syncytial virus; RSV) の詳細な感染メカニズムは解明されていない。鼻粘膜での感染様式、抗ウイルス応答などを解明することは、合併する中耳炎、下気道感染などの治療戦略を構築するうえで極めて重要な研究課題となる。

われわれの検討から、RSVの感染様式は以下のよう

へ侵入する。続いて、鼻粘膜上皮細胞内で複製され、再び細胞頂部に移動し鼻腔方向へ出芽する¹²⁾ (Fig. 4)。このように、RSVはインフルエンザウイルスやライノウイルスと同様の感染様式を持ち、細胞側基底部へのウイルスの出芽は見られないと考えられる。

4 ウイルスによる宿主防衛機構の変化

呼吸器ウイルスの上皮への感染は防御機構の障害をもたらすが、障害はウイルスの種類によって異なる。下気道粘膜上皮を対象とした研究では、ウイルス感染が上皮バリア機能を低下させる方向に働くとする報告が多い。鼻粘膜へのウイルス感染でのバリア機能変化についての報告はいくつかあり、インフルエンザウイルスでのバリア低下、ライノウイルス感染での鼻粘膜上皮細胞のバリア機能の低下が報告されている。

われわれの鼻粘膜上皮を用いたRSV感染系での検討では、RSV感染によりヒト鼻粘膜上皮細胞では極性分子のタイト結合タンパクの誘導と、バリア機能の増強が認められた。また、免疫染色にて、RSV感染によりタイト結合タンパクの細胞膜へのリクルートを認めた。このことからRSV感染による鼻粘膜上皮でのタイト結合タンパクの増加は、ウイルス側としては、上皮細胞極性を誘導し、頂端面からRSV粒子の出芽の促進に関連している変化と考えられ、生体側としては上皮バリア機能の増強を示していた¹²⁾。

5 抗ウイルス自然免疫応答としてのインターフェロン

呼吸器ウイルスの侵入に対する防御機構で重要なのは、RIG-IやMDA5によるウイルスの認識とそれによって誘導されるインターフェロン (interferon; IFN) である。抗ウイルス作用の中心としてIFN- α が有名であるが、これはIFN- β とともにI型IFNに分類されている。I型IFNはあらゆる細胞において誘導され、分泌されたIFNは周囲の細胞表面のレセプターに結合しその活性を発揮する。作用を受けた細胞は抗ウイルス活性を持つ分子の発現を誘導する。

I型IFN (IFN- α) のほかに、新たにIII型IFN [IFN-ラムダ (λ) ファミリー] が発見された。IFN- λ レセプター発現は主に上皮細胞に制限される。I型IFNが多種の細胞に受容体があることは対照的である。この限定的な発現から、IFN- λ は皮膚と粘膜表面でのウイルス侵入の防止に関与すると推定されている¹³⁾。

ヒト鼻粘膜上皮細胞の抗ウイルス自然免疫応答についての検討では、呼吸器ウイルス感染に反応してIII型IFN (I型IFNでなく) を誘導することをわかった¹⁴⁾。重要な点はIII型IFNは呼吸器ウイルスが感染した場合に主に分泌されるIFNという点である。すなわち、鼻粘膜上皮への感染初期にはIFN- α/β でなくIFN- λ が抗ウイルス作用の主体となっている可能性

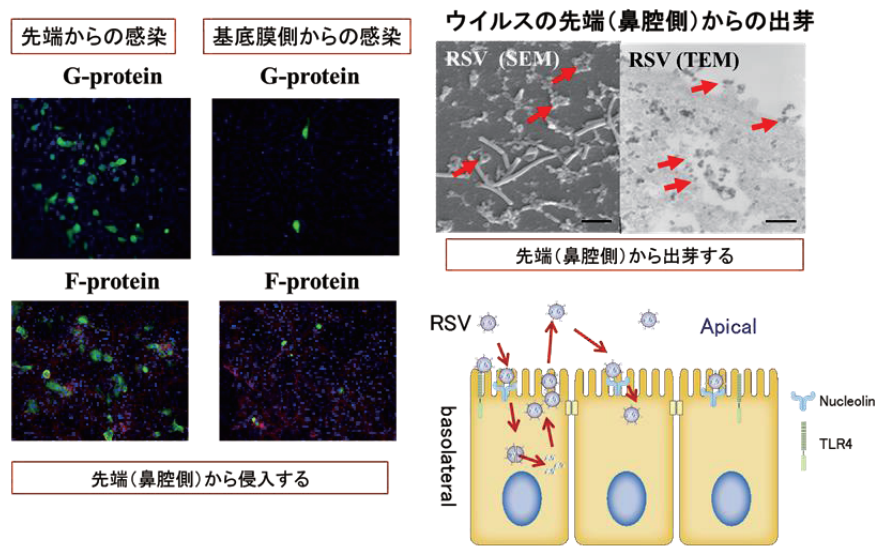


Figure 4. 鼻粘膜上皮細胞へのRSウイルス感染でウイルスの侵入方向は頂端側より侵入し頂端側へ出芽する。

左図：ウイルスタンパクの鼻粘膜上皮への感染方向からの侵入程度の違い。

右図：走査、透過型電子顕微鏡でのウイルス出芽の観察。ウイルス粒子およびウイルス関連フィラメントは上皮細胞の頂端側に観察される（参考文献12. Masaki T et al. Mol Biol Cell 2011より引用改変）。

が高い (Fig. 5)。

6 抗ウイルス・抗炎症作用を持つ生理活性物質の探索

6・1 RSV 抑制効果を持つ機能性食品の探索

ヒト鼻粘膜上皮細胞 RSV 感染モデルでは NF- κ B の経路が RSV 複製と密接な関係があることがわかった¹²⁾。そこで、NF- κ B 阻害作用を持つクルクミン (curcumin) を用いて、ヒト鼻粘膜上皮細胞における NF- κ B 経路を介した RSV の複製阻害の解析を行った。クルクミンの処置により、RSV 複製の抑制およびバリア機能を有すタイト結合分子の増加が認められた¹⁵⁾ (Fig. 6)。さらに、NF- κ B の活性抑制作用を持つホップ苦味成分 (フムロン) の RSV 抑制効果を検証した。クルクミンと同様に RSV 感染ヒト鼻粘膜上皮細胞における RSV の増殖予防効果及び炎症緩和効果を確認した¹⁶⁾。

クルクミンやホップのような自然界に存在し、かつ広く食品として用いられる生理活性物質が、正常鼻粘膜に対して RSV 感染を制御する機能を持つことがわかった。これらの活性物質は、特に乳幼児に対し使用可能な予防薬の候補として重要であろう。

6・2 既知の薬剤などの新たな抗炎症作用物質の探索

呼吸器ウイルス感染症は上皮への病原細菌の付着・侵入が促進され、二次性の細菌感染の要因となる。細菌の粘膜への付着をもたらす機序は気道上皮への物理的傷害、気道線毛の障害による付着した細菌の物理的除去作用の減弱などのほかにウイルス感染に伴い上皮細胞上の細菌受容体が新たに表出することが誘因となる。

この上皮細胞上の細菌受容体としては血小板活性化因

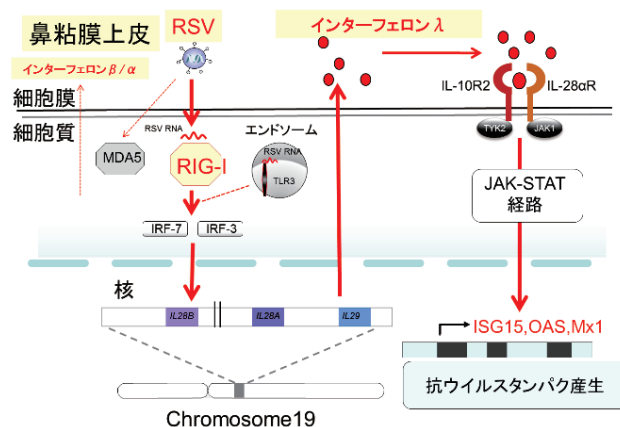


Figure 5. 鼻粘膜上皮へのRSウイルス感染時に起こるインターフェロン産生。

I型インターフェロン (IFN- β) 産生は主体でなく、鼻粘膜からは RIG-I を介して III 型インターフェロン (IFN- λ) が誘導された。III 型インターフェロンはウイルス感染時の鼻粘膜から主に産生されるインターフェロンであると考えられる (参考文献1より引用)。

子 (platelet activating factor; PAF) 受容体, CEACAM-1, ICAM-1, フィブロネクチンなどがある。特に上気道感染の原因菌である肺炎球菌やインフルエンザ菌の菌体成分であるフォスホコリンと結合する PAF 受容体は鼻粘膜に広く分布している¹⁷⁾。

ホスホマイシン (FOM; Fosfomycin) やクラリスロマイシン (CAM; clarithromycin) は抗菌作用以外に抗炎症作用を持つことが古くから知られているが¹⁸⁾,

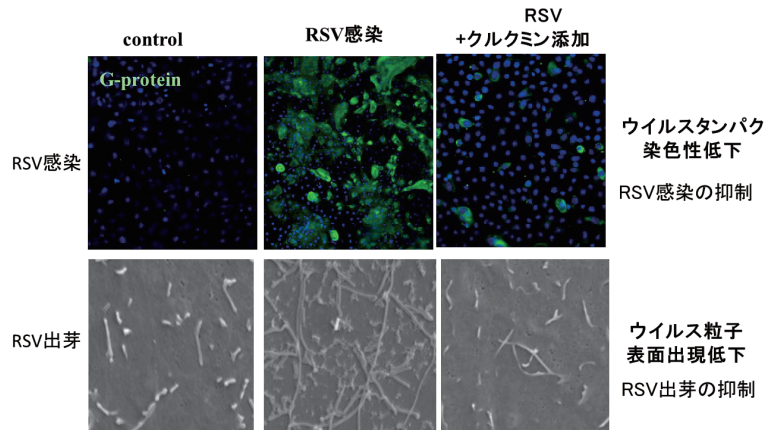


Figure 6. クルクミンのRSウイルスに対する抑制作用.

鼻粘膜上皮へRSウイルスを感染系にクルクミンを処置すると、細胞内への感染抑制（図上）及びウイルス粒子の出芽抑制（図下）が観察された（参考文献 15. Obata K et al. PLOS ONE 2013. より引用改変）.

RSV 誘導 PAF 受容体発現抑制効果を持ち、上皮細胞への肺炎球菌やインフルエンザ菌の付着を抑制することから¹⁹⁾、ウイルス感染症の二次性細菌感染の予防薬としての効果も期待できる（Fig.7）.

マクロライド系抗菌薬は疑似ウイルス感染を想定したTLR3を介した炎症性サイトカインの産生も抑制する¹⁹⁾. 一方、実際のウイルス感染系であるRSV感染鼻粘膜上皮を用いた実験系でも、IL-6やRANTESさらにIFNの産生抑制を誘導する. この系を用いてCAMの炎症抑制作用の詳細なメカニズムを検討した結果、インターフェロン産生抑制機序にはIRFの核内移行の阻害が関与することが分かった²⁰⁾（Fig.8）. このような新しい知見は将来的に抗菌作用のないマクロライド系抗菌薬が消炎作用を持つ薬剤として使用できる可能性を示唆している.

また、他の既知の薬剤の検討では胃潰瘍治療薬（イルソグラジン マレイン酸塩）は疑似ウイルス感染後の鼻粘膜上皮バリア機能低下を回復させることを見出している²¹⁾. また、同様の効果は鼻粘膜上皮細胞へのmiR-146a導入によっても認められ、同時に炎症性サイトカイン産生も抑制することが解明され、新たな治療戦略構築のための基礎的成果が実りつつある²²⁾.

7 おわりに

ウイルス性上気道炎症の病態形成への上気道粘膜の役割を概説するために、最近の自然免疫応答の概念を基にしたわれわれの検討結果をまとめてみた. ウイルスの研究は非常に幅広い領域にまたがるが、最前線にある鼻粘膜上皮についての詳細な検討は行われていない. 耳鼻咽喉科領域の多くの疾患の中で、ウイルス感染症は日常臨床で重要な位置にある. 今回特に注目したRSウイルス感染に関しては従来の概念とは異なる、新しい知見を得ることができた. これらの知見をもとにした

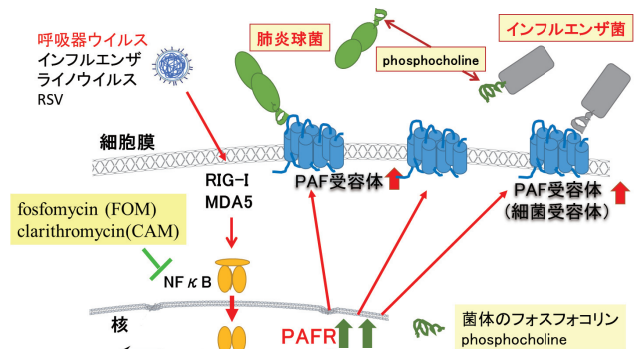


Figure 7. ウイルスにより気道上皮細胞へ細菌受容体（PAF受容）の発現が増加し、二次的な細菌付着及び二次感染症の発症が起こる. マクロライド系抗菌薬などは、このウイルス感染により起こる上皮細胞での細菌受容体の発現抑制を起こす.

新規治療戦略を構築することを目指している.

謝 辞

本研究内容はJSPS科研費 挑戦的萌芽研究：16K15723, 26670746, 24659750（氷見徹夫）、基盤研究(B)：26293370, 23390398, 19390436（氷見徹夫）、基盤研究(C)：15K10818（高野賢一）、15K10787（亀倉隆太）、15K10788（大國毅）、15K10817（黒瀬誠）、26462613（近藤敦）、26462561（才川悦子）、12671676（氷見徹夫）、若手研究(B)：16K20265（實川純人）、15K20213（坪松ちえ子）、16K20266（山本圭佑）、16K20267（矢島諒人）、26861398（山下恵司）、26861399（野村一顕）、26861400（長屋朋典）、26861401（阿部亜由美）、25861575, 21791628（高野賢一）、25861574（小笠原徳子）、24791795, 20791208（近藤敦）、24791793（関伸彦）、25861573, 23791916（大國毅）、24791794, 22791615（黒瀬誠）、22791616, 20791207（亀倉隆太）、

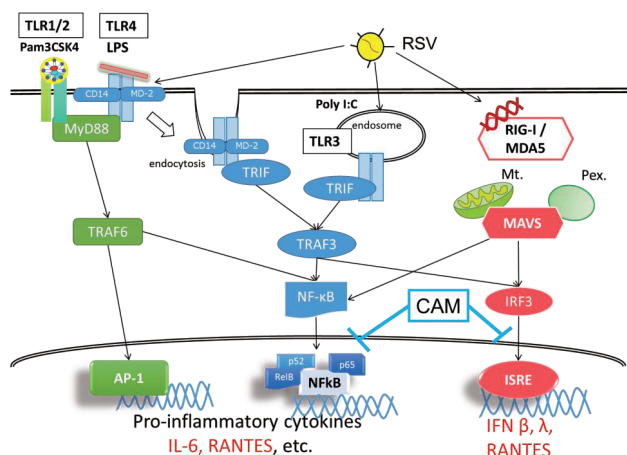


Figure 8. クラリスロマイシンのRSウイルス感染に伴う炎症性サイトカインやインターフェロン産生の抑制機序。
クラリスロマイシンはNF- κ B抑制やIRF3の核内移行を抑制することにより炎症抑制やインターフェロン産生を変化させる。

23791915, 21791626, 19791218 (郷充), 研究活動スタート支援:26893213 (亀倉隆太), および知的クラスター創成事業 (さっぽろバイオクラスター構想) の助成を受けた成果である。また, 学内の連携研究, 産学連携により生まれた成果であり, 特に, 共同研究者としての澤田典均教授 (札幌医科大学病理学第二講座), 小島隆教授 (同フロンティア医学研究所細胞科学部門), 一宮慎吾教授 (同フロンティア医学研究所免疫制御医学部門), 堤裕幸教授 (同小児科学講座), 横田伸一教授 (同微生物学講座), 瀧本潤研究員 (サッポロビール(株)) に感謝いたします。

参考文献

1. 氷見徹夫, 高野賢一, 正木智之, 小島隆, 堤裕幸, 岡林環樹, 大國毅, 小幡和史, 横田伸一, 宮田遼. ウイルス性炎症での鼻粘膜の役割. 氷見徹夫編 上気道炎症における鼻粘膜の役割. 札幌: アイワード; 2011. p.341-431
2. Go M, Kojima T, Takano K, Murata M, Koizumi J, Kurose M, Kamekura R, Osanai M, Chiba H, Spray DC, Himi T, Sawada N. Connexin 26 expression prevents down-regulation of barrier and fence functions of tight junctions by Na⁺/K⁺-ATPase inhibitor ouabain in human airway epithelial cell line Calu-3. *Exp Cell Res* 2006; 312: 3847-3856.
3. Kojima T, Go M, Takano K, Kurose M, Ohkuni T, Koizumi J, Kamekura R, Ogasawara N, Masaki T, Fuchimoto J, Obata K, Hirakawa S, Nomura K, Keira T, Miyata R, Fujii N, Tsutsumi H, Himi T, Sawada N. Regulation of tight junctions in upper airway epithelium. *Biomed Res Int* 2013; 2013: 947072.
4. Ohkuni T, Kojima T, Ogasawara N, Masaki T, Fuchimoto J, Kamekura R, Koizumi J, Ichimiya S, Murata M, Tanaka S, Himi T, Sawada N. Poly(I:C) reduces expression of JAM-A and induces secretion of IL-8 and TNF- α via distinct NF- κ B pathways in human nasal epithelial cells. *Toxicol Appl Pharmacol* 2011; 250: 29-38.
5. Ogasawara N, Kojima T, Go M, Ohkuni T, Koizumi J, Kamekura R, Masaki T, Murata M, Tanaka S, Fuchimoto J, Himi T, Sawada N. PPAR γ agonists upregulate the barrier function of tight junctions via a PKC pathway in human nasal epithelial cells. *Pharmacol Res* 2010; 61: 489-498.
6. Takano K, Kojima T, Sawada N, Himi T. Role of tight junctions in signal transduction: an update. *EXCLI J* 2014; 13: 1145-1162.
7. Koizumi J, Kojima T, Ogasawara N, Kamekura R, Kurose M, Go M, Harimaya A, Murata M, Osanai M, Chiba H, Himi T, Sawada N. Protein kinase C enhances tight junction barrier function of human nasal epithelial cells in primary culture by transcriptional regulation. *Mol Pharmacol* 2008; 74: 432-442.
8. Kurose M, Kojima T, Koizumi J, Kamekura R, Ninomiya T, Murata M, Ichimiya S, Osanai M, Chiba H, Himi T, Sawada N. Induction of claudins in passaged hTERT-transfected human nasal epithelial cells with an extended life span. *Cell Tissue Res* 2007; 330: 63-74.
9. Nomura K, Obata K, Keira T, Miyata R, Hirakawa S, Takano K, Kohno T, Sawada N, Himi T, Kojima T. Pseudomonas aeruginosa elastase causes transient disruption of tight junctions and downregulation of PAR-2 in human nasal epithelial cells. *Respir Res* 2014; 15: 21.
10. Takano K, Kojima T, Go M, Murata M, Ichimiya S, Himi T, Sawada N. HLA-DR- and CD11c-positive dendritic cells penetrate beyond well-developed epithelial tight junctions in human nasal mucosa of allergic rhinitis. *J Histochem Cytochem* 2005; 53: 611-619.
11. Ogasawara N, Kojima T, Go M, Takano K, Kamekura R, Ohkuni T, Koizumi J, Masaki T, Fuchimoto J, Obata K, Kurose M, Shintani T, Sawada N, Himi T. Epithelial barrier and antigen uptake in lymphoepithelium of human adenoids. *Acta Otolaryngol* 2011; 131: 116-123.
12. Masaki T, Kojima T, Okabayashi T, Ogasawara N, Ohkuni T, Obata K, Takasawa A, Murata M, Tanaka S, Hirakawa S, Fuchimoto J, Ninomiya T, Fujii N, Tsutsumi H, Himi T, Sawada N. A nuclear factor- κ B signaling pathway via protein kinase C δ regulates replication of respiratory syncytial virus in polarized normal human nasal epithelial cells. *Mol Biol Cell* 2011; 22: 2144-2156.
13. Kolenko SV, Gallagher G, Baurin VV, Lewis-Antes A, Shen M, Shah NK, Langer JA, Sheikh F, Dickensheets H, Donnelly RP. IFN-lambdas mediate antiviral protection through a distinct class II cytokine receptor complex. *Nat Immunol* 2003; 4: 69-77.
14. Okabayashi T, Kojima T, Masaki T, Yokota S, Imaizumi T, Tsutsumi H, Himi T, Fujii N, Sawada N. Type-III interferon, not type-I, is the predominant interferon induced by respiratory viruses in nasal epithelial cells. *Virus Res* 2011; 160: 360-366.
15. Obata K, Kojima T, Masaki T, Okabayashi T, Yokota S, Hirakawa S, Nomura K, Takasawa A, Murata M, Tanaka S, Fuchimoto J, Fujii N, Tsutsumi H, Himi T, Sawada N. Curcumin prevents replication of respiratory syncytial virus and the epithelial responses to it in human nasal epithelial

- cells. PLOS ONE 2013; 8: e70225.
16. Fuchimoto J, Kojima T, Okabayashi T, Masaki T, Ogasawara N, Obata K, Nomura K, Hirakawa S, Kobayashi N, Shigyo T, Yokota S, Fujii N, Tsutsumi H, Himi T, Sawada N. Humulone suppresses replication of respiratory syncytial virus and release of IL-8 and RANTES in normal human nasal epithelial cells. *Med Mol Morphol* 2013; 46: 203-209.
 17. Shirasaki H, Seki N, Kikuchi M, Kanaizumi E, Watanabe K, Konno N, Himi T. Expression and localization of platelet-activating factor receptor in human nasal mucosa. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005; 95: 190-196.
 18. Okabayashi T, Yokota S, Yoto Y, Tsutsumi H, Fujii N. Fosfomycin suppresses chemokine induction in airway epithelial cells infected with respiratory syncytial virus. *Clin Vaccine Immunol* 2009; 16: 859-865.
 19. Yokota S, Okabayashi T, Hirakawa S, Tsutsumi H, Himi T, Fujii N. Clarithromycin suppresses human respiratory syncytial virus infection-induced *Streptococcus pneumoniae* adhesion and cytokine production in a pulmonary epithelial cell line. *Mediators Inflamm* 2012; 2012: 528568.
 20. Yamamoto K, Yamamoto S, Ogasawara N, Takano K, Shiraishi T, Sato T, Miyata R, Kakuki T, Kamekura R, Kojima T, Tsutsumi H, Himi T, Yokota S. Clarithromycin prevents human respiratory syncytial virus-induced airway epithelial responses by modulating activation of interferon regulatory factor-3. *Pharmacol Res* 2016; 111: 804-814.
 21. Miyata R, Nomura K, Kakuki T, Takano K, Kohno T, Konno T, Sawada N, Himi T, Kojima T. Irsogladine maleate regulates gap junctional intercellular communication-dependent epithelial barrier in human nasal epithelial cells. *J Membr Biol* 2015; 248: 327-336.
 22. Miyata R, Kakuki T, Nomura K, Ohkuni T, Ogasawara N, Takano K, Konno T, Kohno T, Sawada N, Himi T, Kojima T. Poly(I:C) induced microRNA-146a regulates epithelial barrier and secretion of proinflammatory cytokines in human nasal epithelial cells. *Eur J Pharmacol* 2015; 761: 375-382.
-
- 別刷請求先：氷見 徹夫
〒060-8543 札幌市中央区南1条西16丁目
札幌医科大学医学部耳鼻咽喉科学講座
TEL：011-611-2111（内線 34910）
FAX：011-614-1293
E-mail：himi@sapmed.ac.jp

